

# LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO

## LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL

Dra. Concheta Cerullo Di Lorenzo\*  
Dra. Zulay Torres\*\*

Cerullo Di Lorenzo C, Torres Z. **Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Lupus eritematoso neonatal.** Derm Venez 1993; Vol. 31, Supl. N° 1: 17-24.

### RESUMEN

La coexistencia del lupus eritematoso sistémico con una condición fisiológica como el embarazo, es de gran interés para el clínico. Esta revisión describe el enfoque actual de este problema médico, detallando las influencias que ejerce una condición sobre la otra, los problemas asociados a esta dualidad, así como, el manejo adecuado de este grupo de pacientes.

Adicionalmente se describen las características del

síndrome autoinmune neonatal transitorio conocido como, lupus eritematoso neonatal.

### SUMMARY

The association of systemic lupus erythematosus with a physiological condition such as pregnancy is of great interest for physicians. This review describes the latest research findings of this medical problem, the effect of one condition over the other and the adequate management of this group of patients.

In addition, we reviewed the features of the transient neonatal autoimmune syndrome called neonatal lupus erythematosus.

### EFFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad fértil. Tanto el embarazo como el puerperio pueden influir en el curso de la enfermedad.

Los efectos del embarazo sobre el LES han sido objeto de controversias y contradicciones desde hace muchos años. Basados en algunos estudios retrospectivos que reportaban un aumento significativo de crisis lúpicas, durante y después del embarazo, muchos autores concluyeron que, invariablemente, el embarazo ejercía un efecto negativo en LES.<sup>1,2,3</sup> El impacto de esta creencia se ilustra en el hecho de que, aproximadamente el 12% de embarazos en pacientes con LES en épocas pasadas terminaban electivamente. Más recientemente se han formulado críticas al respecto, ya que, en muchos trabajos anteriores existían factores que impiden una interpretación co-

recta acerca del pronóstico de estas pacientes.<sup>4,5,6</sup> Dentro de estos defectos se citan, la ausencia de grupos controles, lo cual es esencial para una enfermedad de curso tan variable como el LES, además la ausencia de una clasificación uniforme de la enfermedad en reportes tempranos, ya que, los criterios de la Asociación Americana de Reumatología fueron publicados en 1971<sup>7</sup> y luego modificados en 1982.<sup>8</sup> Adicionalmente existía una ausencia de uniformidad en la definición de crisis lúpicas, lo cual contribuyó en parte, a que cambios fisiológicos (mialgias, eritema malar, alopecia, etc) o patológicos (edema, proteinuria e HTA por preeclampsia), que ocurren durante

\* Residente de segundo año del postgrado de dermatología. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas. Ciudad Universitaria. Caracas 1041.

\*\* Adjunto del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas

el embarazo fueran interpretados como actividad del LES.<sup>9,10,11</sup> Finalmente se destaca las pobres estrategias de tratamiento usadas previamente en estas pacientes, así por ejemplo, había tendencia a no usar esteroides por temor a efectos teratogénicos y actualmente más bien se preconiza su uso en algunas pacientes.

Estudios más recientes arrojan datos más objetivos, así Lockshin<sup>12</sup> reporta crisis de actividad del LES durante el embarazo en menos del 25% de los casos, de un total de 80 mujeres estudiadas. Este porcentaje de exacerbación de la enfermedad no mostró diferencia significativa con el apreciado en mujeres con LES no embarazadas o grupo control. En resumen, la tendencia actual es considerar que los efectos del embarazo sobre el LES no son tan comunes y graves como se consideraba y, ciertas generalizaciones pueden ser formuladas para predecir el pronóstico de estas pacientes, de acuerdo a su cuadro clínico,<sup>4,5,6,12,13,14</sup> así:

- 1.- Embarazo es bien tolerado por mujeres con LES en remisión al menos por tres meses previo a la concepción, en ausencia de enfermedad renal o cardíaca severa.
- 2.- Por el contrario, si la concepción y el embarazo ocurren durante la etapa activa del LES, el 50% de estas pacientes pueden empeorar y de ellas, el 8% puede morir y el 10% presentar daño renal permanente. Al respecto, muchos autores opinan que este porcentaje de exacerbación del LES no es tan diferente al reportado en mujeres no embarazadas con enfermedad activa severa, por ello estas crisis durante el embarazo reflejarían el curso normal de la enfermedad más que la influencia del embarazo per se. Paradójicamente se reporta mejoría en el 17% de las pacientes de este grupo.

3.- Pacientes con disfunción renal moderada o severa tienden a evolucionar mal durante el embarazo, mientras que aquellas sin toque renal presentan crisis lúpicas en menos del 10% de los casos.

4.- Pacientes en las cuales el cuadro clínico de LES aparece por primera vez durante el embarazo, suelen tener alta frecuencia de manifestaciones severas del LES, pero característicamente tienen remisión postparto y mejor pronóstico en embarazos posteriores.

### **EFFECTOS DEL LES SOBRE EL EMBARAZO**

El LES en mujeres embarazadas provoca aumento de morbilidad fetal<sup>4,15,16</sup> Los problemas específicos encontrados son:

- 1.- Abortos espontáneos en mujeres embarazadas con LES oscila entre 30% - 46%, comparado con un máximo de 15% de abortos espontáneos en la población normal.
- 2.- Muerte fetal en mujeres embarazadas con LES alcanza el 22% mientras que en mujeres sanas no sobrepasa el 5%.
- 3.- Prematuridad se presenta con mayor frecuencia en este grupo de mujeres, 15% vs 8% en mujeres normales.
- 4.- Dismaduridad también es más frecuente en estas pacientes, alcanzando el 30% de los casos.

Los factores responsables de estas complicaciones son fundamentalmente dos: enfermedad renal activa durante el embarazo, lo cual causa insuficiencia placentaria,<sup>7,16</sup> y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (Ac AF) durante el embarazo.

En cuanto a los Ac AF, se describen básicamente dos, anticoagu

lante lúpico (AL) y anticuerpo anticardiolipina (Ac AC). Deben su nombre al hecho de interactuar con fosfolípidos aniónicos de la superficie de plaquetas y células endoteliales. Su presencia en mujeres embarazadas con LES es reconocida actualmente como la causa principal de embarazos complicados en forma recurrente.<sup>19,20,21,22,23,24</sup> Se describe una incidencia de AL del 28% - 34% en pacientes con LES y de Ac AC del 30% - 44%.<sup>25,26</sup> Los Ac AF se asocian con VDRL falso positivo en el 32% - 48% de los casos, ya que el sustrato utilizado para esta prueba es una cardiolipina.<sup>20,27</sup> Es importante además, que estos Ac AF pueden asociarse con otras patologías diferentes al LES<sup>25</sup> (ver Tabla N° 1).

Harris y col, en 1983, describieron los criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido<sup>28</sup> (ver Tabla N° 2). Se hace diagnóstico con al menos un criterio clínico y uno serológico. En cuanto a los criterios serológicos, se recomienda que los Ac AF deben ser positivos al menos en dos ocasiones separadas por dos a tres meses.<sup>19,22,29</sup> Las implicaciones clínicas de este síndrome son importantes en mujeres embarazadas con LES, por la gran frecuencia de muertes fetales recurrentes reportadas, esto se debe a:

- 1.- Infartos placentarios por trombosis vascular placentaria.
- 2.- Trombosis intervellosa.
- 3.- Depósito de fibrina dentro de vellosidades y vasos deciduales.
- 4.- Deficiente producción de prostaciclina por vasos placentarios.

Este último factor es clave en estas mujeres, ya que la disminución de prostaciclina causa disminución del flujo sanguíneo placentario con detrimento en la nutrición fetal a causa de la ausencia de su influencia vasodilatadora. Adicionalmente la prostaciclina se ha relacionado con

**TABLA N°1**  
**CAUSAS DE Ac AF POSITIVOS**

Enfermedades autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LES</li> <li>- Esclerodermia</li> <li>- Dermatomiositis</li> <li>- Síndrome de Sjögren</li> <li>- Artritis reumatoidea</li> <li>- Miastenia gravis</li> <li>- Enfermedad de Behcet</li> <li>- Tiroiditis de Hashimoto</li> <li>- Anemia hemolítica autoinmune</li> </ul>
Drogas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clorpromazina</li> <li>- Hidralacina</li> <li>- Fenitoina</li> <li>- Quinidina</li> <li>- Propanolol</li> <li>- Amoxicilina</li> </ul>
Enfermedades infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bacterias: gram-, TBC, Lues.</li> <li>- Protozoarios: malaria, pneumo cistis carinii.</li> <li>- Virales: hepatitis, mononucleosis, SIDA.</li> <li>- Enfermedad de Hansen.</li> </ul>
Enfermedades hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Púrpura trombocitopénica trom bótica.</li> <li>- Policitemia Vera.</li> <li>- Enfermedad de Von Willebrand.</li> </ul>
Enfermedades malignas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malignidades epiteliales.</li> <li>- Linfomas.</li> <li>- Timomas.</li> <li>- Hipernefomas.</li> </ul>
Otras	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis psoriática.</li> <li>- Pacientes bajo hemodiálisis</li> </ul>
Individuos "normales"	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AL: 2%</li> <li>- Ac AC: 7%</li> </ul>

**TABLA N° 2**  
**SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS: CRITERIOS**

CLINICOS	SEROLOGICOS
Trombosis venosa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ac anticardiolipina tipo IgG, altos o modera dos.</li> <li>- Anticoagulante lúpico positivo.</li> <li>- Ac anticardiolipina tipo IgM más AL positivo.</li> </ul>
Trombosis arterial.	
Pérdidas fetales recu- rrentes.	
Trombocitopenia.	

disminución del tono y la motilidad espontánea del miometrio humano gestante, así, ante disminución de sus niveles, se promueve más bien mayor motilidad uterina. Finalmente, la ausencia de prostaciclina predispone a trombosis placentarias al omitirse su efecto vasodilatador.<sup>30,31</sup>

Se estima que embarazadas lúpi- cas con estos Ac AF positivos, a tí- tulos elevados y sin tratamiento, presentan una incidencia de pérdi- das fetales recurrentes de hasta un 95%, es decir, existe una fuerte co- rrelación estadística entre títulos de Ac AF, sobre todo Ac AC, y muerte fetal. El Ac AC tiene una sensibilidad del 85% y especificidad del 92% para predecir distress y muerte fetal.<sup>20,23,26,32.</sup>

Otros hallazgos clínicos en pa- cientes embarazadas con LES, nos hacen sospechar la presencia de síndrome antifosfolípidos, por ejemplo la presencia de trombosis recurrentes.<sup>22,27,33</sup> Las trombosis más frecuentes en esas mujeres, son las venosas en miembros inferiores. Le siguen, las trombosis arteriales en diferentes órganos y sistemas, cau- sando variedad de cuadros clínicos (ver Tabla N° 3). Otro hallazgo de este síndrome es la presencia de trombocitopenia, ésta se presenta en el 38% de los casos, suele ser leve y no se asocia a sangrado. Se presenta por consumo excesivo de plaquetas después de su adherencia a superficies endoteliales. Por último, se han descrito una variedad de manifestaciones en piel asociadas al síndrome antifosfolípidos,<sup>26,31,34,35</sup> la mayoría de estas son explicadas por evidencia histopatológica de oclusio- nes vasculares, son: livedo reticulares, atrofia blanca, infartos y gangrenas digitales, infartos y necrosis cutáneas a diferentes niveles, úlceras, lesiones semejantes a vasculitis, hemorragias subungueales en astilla, lesiones aisladas de lupus discoide, acrocianosis, enfermedad de Degos y síndrome de Sneddon.

**TABLA N° 3**

**INDICACIONES PARA DETERMINAR AC AF**

Problemas médicos gineco-obstétricos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Pérdida recurrente del embarazo.</li> <li>2.- Ataque temprano y severo de pre eclampsia.</li> <li>3.- Historia pasada o presente de trombo sis.</li> <li>4.- Paciente con colagenopatía ya conocida.</li> <li>5.- VDRL falso positivo, por más de seis meses.</li> <li>6.- Corea gravidarum.</li> <li>7.- Estudios de coagulación alterados.</li> <li>8.- Prematuridad o dismaduridad recurrente.</li> <li>9.- Presencia de test positivo para: ANA, Ac AF, trombocitopenia.</li> </ol>
Otros problemas médicos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Enfermedades tromboembólicas.</li> <li>2.- Ataques de isquemia cerebral transitoria.</li> <li>3.- Amaurosis fugaz.</li> <li>4.- Púrpura trombocitopénica idiopática.</li> <li>5.- Trastornos neurológicos en LES ya conocido.</li> <li>6.- Migraña intensa reciente.</li> <li>7.- Lesiones cutáneas de síndrome.</li> <li>8.- Tromboembolismo pulmonar.</li> </ol>

En base a todo lo anterior, algunos autores plantean una lista de indicaciones para determinar Ac AF<sup>20,21,22,29,33</sup> (ver Tabla N° 3). Resulta llamativo el hecho de que solo algunos pacientes con Ac AF presentes, desarrollan manifestaciones clínicas y al respecto se ha hablado de Ac AF "inocentes" y "patogénicos", la expresión de uno y otro depende de varios factores como el nivel de estos Ac AF, especificidad de unión o avidéz a fosfolípidos de membranas, idiotipos, además del concurso de factores genéticos y ambientales.<sup>20,26</sup>

**MANEJO DE PACIENTES CON LES Y EMBARAZO**

1.- Se sugiere control clínico frecuente de esas pacientes. Así mismo es necesario realizar exámenes de laboratorio al momento de conocer el embarazo y luego, cada dos meses, incluso

hasta seis meses posteriores al parto. Además del laboratorio de rutina debe incluirse: niveles del complemento Ac AF, anti-DNA, Ac anti-Ro/SSA y anti-La/SSB.

- 2.- Eco obstétrico y monitoreo fetal a juicio del obstetra.
- 3.- Si Ac anti-Ro/SSA está presente en títulos mayores de 1:16, debe realizarse ecocardiograma fetal, el cual es útil después de las 28 semanas de gestación.
- 4.- Tratamiento específico.

En cuanto a este último punto, se ha comprobado que el tratamiento del LES durante el embarazo, en casos que lo ameritan, aumenta la probabilidad de un resultado materno y fetal exitoso.<sup>29,30</sup> Actualmente existe mayor experiencia con el uso de esteroides y aspirina (ASA).<sup>36,37</sup> e recomienda el uso de esteroides tipo prednisona a dosis iniciales de

40-60 mg/día por cuatro semanas y luego se disminuye progresivamente (10 mg cada 4 semanas), de acuerdo al ritmo de normalización de los test de coagulación y descenso de niveles de Ac AC. Se recomienda dejar dosis mínima de mantenimiento de 10 o 5 mg/día, incluso hasta seis meses posteriores al parto. En cuanto a ASA se usan dosis bajas de 80 mg/día, manteniéndose igual durante todo el embarazo. Las pacientes que deben tratarse son:

- 1.- Embarazadas con LES en actividad y Ac AF positivos.
- 2.- Embarazadas con LES asintomáticas con títulos elevados de Ac AF.
- 3.- Embarazadas con LES con antecedentes de muerte fetal recurrente, trombosis previas o trombocitopenia.
- 4.- Embarazadas con LES con Ac AF y evidencia de deterioro fetal.

Si la paciente no tiene criterios de actividad lúpica, pero tienen títulos moderados a bajos de Ac AF, requiere sólo ASA durante todo el embarazo. Si la paciente no está en actividad y los As AF son negativos, requiere solo observación, sin embargo algunos autores recomiendan uso de esteroides profilácticos a dosis mínima.<sup>23,33</sup>

El tratamiento anterior debe iniciarse lo antes posible, antes de la semana doce de gestación. La razón del uso de esteroides es suprimir la actividad de Ac AF, sobre todo AL. Por su parte, ASA inhibe la síntesis de tromboxano A2 con lo cual se reduce el riesgo de trombosis.

Según diversos reportes este tratamiento tiene éxito valorable en el 79% a 95% de los casos mencionados. Adicionalmente reduce la incidencia de prematuridad y retardo de crecimiento intrauterino en hijos de madres con LES y síndrome antifosfolípidos.<sup>5,12,37</sup>

Los esteroides pueden provocar los efectos colaterales ya conocidos en madres tratadas, pero los riesgos

maternos con el uso de esteroides en el embarazo son menores a los asociados a enfermedad materna no controlada.<sup>4,23,29</sup> En cuanto a los efectos de este fármaco en el feto, se ha demostrado que esteroides dados a animales de laboratorio durante el embarazo se asocian a paladar hendido en la prole, pero este defecto ha sido reportado solo en casos aislados en los humanos y tampoco se han reportado otros efectos importantes en el feto. Al respecto, se ha demostrado que el feto es protegido de esteroides tipo prednisona e hidrocortisona, presentes en la circulación materna, por una enzima placentaria llamada 11-Beta-Deshidrogenasa, la cual oxida estos esteroides a formas inactivas.<sup>37,39,39</sup>

En cuanto al uso de antiinflamatorios no esteroideos en estas pacientes, no se disponen de muchos datos de su seguridad e indicaciones, pero se recomienda no usar indometacina pues se asocia a oligohidramnios, cierre del conducto arterioso en el feto y oliguria fetal.<sup>39</sup> No se han reportado efectos adversos en el niño con las bajas dosis mencionadas de ASA. El uso de antimaláricos (cloroquina) se desaconseja ya que existen varios reportes de efectos en el feto al tratar madres con enfermedad del colágeno, especialmente se aprecia sordera sensorineuronal, además de coriorretinitis, trastornos neurológicos y mayor incidencia de abortos espontáneos.<sup>39,40</sup> Drogas citotóxicas como ciclofosfamida no están recomendadas por sus efectos teratogénicos, sin embargo hay reportes en la literatura de su uso en casos de LES severo que no responde a otros tratamientos.<sup>4,33</sup>

Existen otros tratamientos, no excluyentes, que han mostrado ser efectivos en estas pacientes, entre ellos el uso de heparina como anticoagulante profiláctico evitando las trombosis en estas pacientes.<sup>29,41</sup> La heparina puede usarse desde el primer trimestre del embarazo, no atraviesa la placenta por lo cual no pro-

duce efectos en el feto. Por otra parte, se ha ensayado recientemente con el uso de gammaglobulina EV durante el embarazo, esta provoca inhibición, por retroalimentación, de la síntesis de anticuerpos y además bloquean la unión de Ac AF a receptores de células endoteliales.<sup>42,43</sup> Finalmente se plantea como alternativa de tratamiento, en mujeres embarazadas con LES en actividad que no responden a altas dosis de esteroides, la realización de plasmaféresis con el fin de remover Ac AF maternos, evitando que causen injuria inmunológica.<sup>44</sup>

### **OTROS PROBLEMAS EN MUJERES EMBARAZADAS CON LES**

- 1.- Lactancia Materna: Este no es un factor que precipite crisis lúpicas y, casi todas las drogas excretadas por la leche materna están presentes a dosis muy bajas, de tal manera que, en un principio, la lactancia materna no está contraindicada si esteroides y ASA se administran a las dosis citadas anteriormente.<sup>45</sup> Mayor cuidado debe tenerse con el uso de antiinflamatorios no esteroideos a altas dosis, sobre todo indometacina, pues puede ocasionar convulsiones en niños que reciben lactancia materna.<sup>4,46</sup> Por otra parte, se puede recomendar el uso de cloroquina postparto ya que a dosis menores de 500 mg/día, no provoca efectos en el niño amamantado.<sup>46</sup> Si la madre recibe drogas citotóxicas, sí está contraindicada la lactancia materna.
- 2.- Planificación Familiar: La fertilidad en mujeres con LES en fase inactiva, es comparable con la población fértil normal. La paciente con diagnóstico de LES debe planificar su embarazo en períodos de enfermedad inactiva mayor de tres meses de duración y previo reporte de Ac AF negativo. Se consideran contraindicaciones absolutas de embarazo, la presencia de insufi-

ciencia renal, enfermedad grave cardiovascular, pulmonar o hematológica. En cuanto a los métodos anticonceptivos, los recomendados en este grupo de mujeres, son los métodos de barrera, evitando el uso de DIU por su asociación con infecciones en estas pacientes, así como, de anticonceptivos orales ya que los estrógenos se asocian a exacerbaciones de la enfermedad.

- 3.- Orientación y Psicoterapia: Mujeres embarazadas con LES evolucionan significativamente mejor si reciben apoyo psicoterapéutico continuo durante todo el embarazo.

### **LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL**

El lupus eritematoso neonatal (LEN) es una afección rara, benigna y transitoria que afecta a recién nacidos y lactantes. Desde que Mc Cuiston y Schoch, en 1954, reportaron el primer caso en un recién nacido cuya madre tenía diagnóstico de LES, han sido reportados hasta la actualidad, 200 casos más en la literatura médica.

Esta enfermedad predomina en pacientes del sexo femenino con relación 3:1. Como antecedente, las madres de estos pacientes tienen enfermedad conocida, generalmente LES, pero además pueden ser madres con diagnóstico de síndrome de Sjögren, enfermedad de Raynaud, enfermedades mixtas del colágeno, artritis reumatoidea y, menos frecuentemente, LEC subagudo.<sup>4,13,47</sup>

Dentro de las manifestaciones clínicas, las más frecuentes son las de piel, apareciendo en el 50% - 67% de los casos. Pueden estar presentes al nacer, pero lo frecuente es que se aprecien entre la segunda y quinta semana de vida. Las lesiones típicas son placas eritematosas anulares, de superficie descamativa, localizadas en cara, cuero cabelludo y cuello. Además pueden evidenciarse máculas eritematosas y, menos

frecuentemente, lesiones de lupus discoide. No se ha descrito presencia de hiperqueratosis folicular o lesiones de vasculitis; así mismo, las lesiones al curar no dejan cicatrices sino hipo o hiperpigmentación o bien, atrofia leve. Las lesiones se resuelven espontáneamente hasta desaparecer entre los seis meses al año de vida, coexistiendo con desaparición de autoanticuerpos maternos de la circulación fetal.<sup>48,49</sup>

Las manifestaciones sistémicas en LEN, aparecen en el 10% - 17% de los casos. Las más frecuentes son las manifestaciones hematológicas (destacando la trombocitopenia), la enfermedad hepática transitoria y la hipocomplementemia.<sup>42</sup>

El compromiso cardíaco es el más grave en LEN, apareciendo en el 8% - 30% de los casos. El hallazgo típico es bloqueo cardíaco congénito, este es irreversible porque hay daño tisular con necrosis del sistema de conducción fetal, proceso que ocurre in utero provocando bradicardia fetal, que persiste posterior al nacimiento.

Por último, se han reportado casos de pacientes con LEN que desarrollan a mayor edad LES.<sup>50,51</sup>

En cuanto a la patogenia, la enfermedad se atribuye al paso transplacentario de anticuerpos maternos tipo IgG, especialmente Ac anti-Ro/SSA.<sup>13,52,53</sup> Estos están presentes en el 25% - 35% de mujeres con LES y se detecta en el 95% de pacientes con LEN, disminuyendo progresivamente de la circulación fetal a medida que el niño avanza en edad. Adicionalmente se ha descrito en el 50% - 70% de pacientes con LEN, Ac anti-La/SSB siempre coexistiendo con los anteriores.<sup>54</sup> También existen reportes de casos con LEN, donde solo se detectan en circulación fetal Ac anti-RNP U1.<sup>53,54</sup> Los eventos patogénicos que llevan a las lesiones cutáneas no se conocen exactamente, pero se postula que cuando los infantes se exponen a la luz UV, se estimula la síntesis

del Ag Ro/SSA en los queratinocitos lo cual aumenta la expresión de este Ag en las superficies celulares, reaccionando con Ac anti-Ro/SSA, si estos están presentes, provocando citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos 4,48,49

Por otra parte, el daño cardíaco es por reacción Ag-Ap local, ya que el Ag RO es detectado en corazón fetal ya a partir de la semana 23 de gestación. A pesar del rol patogénico demostrado de estos Ac antiRo/SSA en LEN, es llamativo porque no todos los niños nacidos de madres con LES, que presentan estos anticuerpos en su circulación, desarrollan LEN, de hecho solo se verifica LEN en el 1% a 6% de estos niños. Esto sugiere que deben existir otros factores que predisponen a esta enfermedad, por lo cual el LEN se considera actualmente una enfermedad multifactorial donde participan otros factores como el sexo,<sup>56</sup> niveles de complemento,<sup>57</sup> células presentes en el infiltrado inflamatorio como linfocitos<sup>55</sup> y factores genéticos.<sup>49,58</sup> Dentro de los factores genéticos se ha demostrado, que madres de niños con LEN tienen generalmente HLA B8 y HLA DR3, esto probablemente refleja el rol de la proteína HLA en el reconocimiento del Ag, no se ha demostrado fenotipo específico de HLA en niños con LEN. Además se han demostrado genes anormales en C4, en mujeres japonesas cuyos hijos tuvieron LEN, sugiriendo un rol patogénico en la enfermedad.<sup>59</sup>

Kaneko y col,<sup>51</sup> estudiaron las características de 60 niños japoneses con LEN sugiriendo que las características de esta enfermedad, varían en diferentes razas. En comparación con pacientes caucásicos, japoneses con LEN, tienen menor incidencia de bloqueo cardíaco congénito, pero presentan mayor infiltrado inflamatorio al estudio histológico de lesiones de piel, presentan peculiarmente lesiones orales y fenotipo HLA DRW 12 y Ac AC presentes, además de Ac anti-Ro/SSA.

El tratamiento de estos pacientes depende del cuadro clínico presente, para lesiones cutáneas usar solo protector solar y, eventualmente, esteroides tópicos. En caso de bloqueo cardíaco es necesario colocación de marcapasos. Lo ideal es evitar la aparición de la enfermedad, ya que, el toque cardíaco se asocia a un 25% de mortalidad en estos pacientes. Para ello se recomienda tratamiento con esteroides, además de los esquemas de tratamiento previamente mencionados, en mujeres de alto riesgo, a saber, mujeres embarazadas con LES u otras patologías con títulos elevados de Ac anti-Ro/SSA y, madres que ya han tenido un hijo con diagnóstico de LEN.<sup>55</sup>

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dancis J, Lind J, Oratz M, et al. Placental transfer of proteins in human gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1961; 82: 167-71.
- 2.- Cecere F, Persellin R. The interaction of pregnancy and the rheumatic diseases. *Clin Rheum Dis.* 1981; 7: 747-68.
- 3.- Estas D, Larson D. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Cin Obstet Gynecol.* 1985; 8: 307-12.
- 4.- Goldman R. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988; 14: 169-84.
- 5.- Out H, Derksen M, Cristiaens L. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1989; 44: 585-90.
- 6.- Winton G, Col L, et al. Skin diseases aggravated by pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20: 1-13.
- 7.- Cohen S, Reynolds W, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis* 1971; 21: 643-53.
- 8.- Tan E, Cohen A, Fries F, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis-Rheum.* 1982; 25: 1271-7.
- 9.- Liang M, Socher M, et al. Reliability and validity of six system for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis-Rheum.* 1989; 32: 1107-18.

- 10.- Liang M, Roberts N, et al. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *ArthritisRheum.* 1988; 31: 817-25.
- 11.- Urowitz M, et al. The lupus activity criteria count. *J Rheumatol.* 1984; 11: 783-7.
- 12.- Lockshin M. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis-Rheum.* 1989. 32: 665-70.
- 13.- Giacoia G, Kenneth A. Autoimmune diseases in pregnancy: their effect on the fetus and newborn. *Obstet Gynecol Survey.* 1991; 32: 723-32.
- 14.- Shibata S, et al. Risk factors in the pregnancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51: 619-23.
- 15.- Milliez J, Lelong F, et al. The prevalence of autoantibodies during third trimester pregnancy complicated by hypertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 51-56.
- 16.- Friedman S, Berstein M, et al. Pregnancy complicated by collagen vascular disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1991; 18: 213-36.
- 17.- Imbasciati E, Ponticelli C, et al. Pregnancy and renal disease: predictors for fetal and maternal outcome. *Am J Nephrol.* 1991; 11: 353-62.
- 18.- Pachham D, Lam S, et al. Lupus nephritis and pregnancy. *Q J Med.* 1992; 83: 316-24.
- 19.- Feinstein D. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, fetal loss and systemic lupus erythematosus. *Blood.* 1992; 80: 859-62.
- 20.- Fort J, Cowchock S, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Arthritis-Rheum.* 1987; 30: 752-60.
- 21.- Hadi H, Treadwell E. Lupus anticoagulant in pregnancy: a review 1. *Obstet Gynecol Survey.* 1990; 45: 780-5.
- 22.- Ginsberg J, Brill P, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood.* 1992; 80: 975-80.
- 23.- Out J, Bruinse J, Godelive M, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 26-32.
- 24.- Infante-Claire C, et al. Lupus anticoagulant, antibodies anticardiolipin and fetal loss. *N Eng J Med.* 1991. 325: 1063-6.
- 25.- Love P, et al. Antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and in non-SLE disorders. *Ann Med.* 1990; 112: 682-98.
- 26.- Asherson R, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *J Invest Dermatol.* 1993; 100: 21s-27s.
- 27.- Bowles C. Vasculopathy associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Clin North Am.* 1990; 16: 471-85.
- 28.- Harris E, et al. Anticardiolipin antibodies detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1983; 2: 1211-20.
- 29.- Hadi H, et al. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in pregnancy a review II. *Obstet Gynecol Survey.* 1990; 45: 786-91.
- 30.- Reece A, Gabrielli S, et al. Recurrent adverse pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 162-9.
- 31.- Freeman W, Leshner J, et al. Connective tissue disease associated with sclerodermaid features, early abortion, and circulating anticoagulant. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 19: 932-37.
- 32.- Soloninka C, Laskin C, et al. Clinical utility and specificity of anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol.* 1991; 18: 1849-55.
- 33.- Triplett D. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1993; 117: 78-90.
- 34.- San Juan E, y col. Lesiones cutáneas del síndrome antifosfolípidos. *Dermatología Venezolana.* 1991; 29: 13-20.
- 35.- Alegre V, et al. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br J Dermatol.* 1989; 120: 419-29.
- 36.- Trudinger B, Cook C, et al. Lowdose aspirin therapy improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159: 681-6.
- 37.- Silveira L, Hubble C, Jara L, et al. Prevention of anticardiolipin antibodyrelated pregnancy losses with prednisone and aspirin. *Am J Med.* 1992; 93: 403-11.
- 38.- Gallant C, Kenny P. Oral glucocorticoids and their complications. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14: 161-76.
- 39.- Bologa M, Pastuszak A, et al. Dermatologic drugs in pregnancy. *Clin Dermatol.* 1991; 9: 435-51.
- 40.- Cook G, et al. Use of antiprotozoan drugs during pregnancy: side effects and contraindications. *J Infect.* 1992; 25: 1-9.
- 41.- Rosove M, Tash H, et al. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 630-4.
- 42.- Laxer R, Roberts E, et al. Liver disease in neonatal lupus erythematosus. *J Pediatr.* 1990; 116: 238-42.
- 43.- Wapner R, et al. Successful treatment in two women with antiphospholipid antibodies and refractory pregnancy losses with intravenous immunoglobulin infusions. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 1271-2.
- 44.- Tamura K, Tsuda H, et al. Immunoabsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51: 399-401.
- 45.- Goldsmith R. Neonatal rheumatic disorders. View of the pediatrician. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989; 15: 287-305.
- 46.- Committee on Drugs. The transfer of drugs and others chemicals into human breast milk. *Pediatrics.* 1983; 72: 375-83.
- 47.- Katayama I, Kondo S, et al. Neonatal lupus erythematosus with a high anticardiolipin antibody titer. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 490-2.
- 48.- Lumpkin L. et al. Neonatal lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1985; 121: 377-82.
- 49.- Leia L. Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1993; 100: 32s-39s.
- 50.- Fox J, Me Cuiston, et al. Systemic lupus erythematosus, association with previous neonatal lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1979; 115: 340-1.
- 51.- Kaneko F, Tanji O. et al. Neonatal lupus erythematosus in Japan. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 397-403.
- 52.- Derksen R, Meilof J. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody levels in relation to systemic lupus erythematosus disease activity and

- 
- congenital heart block. Arthritis-Rheum. 1992: 35: 953-9.
- 53.- Bennion S, et al. IgG subclass in the serum and skin in neonatal lupus erythematosus. J Invest Dermatol. 1990: 95: 643-6.
- 54.- Franceschini F, et al. The neonatal lupus erythematosus associated with isolated La/SSB antibodies. J Rheumatol. 1987: 34: 415-6.
- 55.- Buyon J, Swerky S, et al. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. Arthritis-Rheum. 1987: 30: 44-9.
- 56.- Miyagawa S, et al. Females predominance of immune response to SSA/Ro antigens and risk of neonatal lupus erythematosus. Br J Dermatol. 1990: 123: 223-7.
- 57.- Buyon J, Tamerius J, et al. Activation of the alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupus erythematosus during pregnancy. Arthritis-Rheum. 1992: 35: 55-61.
- 58.- Arnett F, Reveille J. Genetics of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 1992: 18: 865-85.
- 59.- Watson R, et al. Neonatal lupus erythematosus syndrome: analysis of C4 allotypes and C4 genes in 18 families. Medicine-Baltimore. 1992: 71: 84-95.

# XXIX REUNION ANUAL

## Hotel Caracas Hilton

*Del 24 al 27 de Noviembre de 1993*

*Sociedad Venezolana de Dermatología*

**Informes: Sociedad Venezolana de Dermatología**  
**Telf. y Fax.: 979.88.53**